

2022年12月20日

報道関係者 各位

インスリン受容体の遺伝子疾患モデルの確立

～キイロショウジョウバエを用いた発症制御可能な糖尿病の病態モデル～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の西村隆史教授と理化学研究所生命機能科学研究センターの坂西綱太研究員（研究当時）の研究グループは、さまざまな疾患のモデル生物として利用されているキイロショウジョウバエを用いて、新たに血糖調節に関連するホルモンであるインスリンの受容体の温度感受性変異体を発見し、2型糖尿病の遺伝子疾患モデルとしての有用性を示しました。

遺伝学のモデル生物であるキイロショウジョウバエ^{※1}は、肥満や糖尿病などの代謝疾患モデル生物として、近年、世界中で盛んに研究が進められています。これまでに、肥満様の病態を示す遺伝モデルは複数確立されているものの、インスリンに対しての効果が減弱している「インスリン抵抗性」やそのほかの糖尿病様の病態を示す有用な遺伝モデルは存在しませんでした。

今回、研究チームが新たに発見したインスリン受容体の点変異遺伝子（下図A）をもつ変異体を詳細に解析したところ、飼育温度に依存してインスリンに応答した細胞内情報伝達が減弱し、個体成長の異常や代謝異常を示すことが明らかになりました。さらに、慢性的に高糖質食を摂取し、インスリン抵抗性が生じた野生型のキイロショウジョウバエと本研究で樹立した変異体を比較解析し、類似した代謝異常が生じることを明らかにしました（下図B）。本研究成果により、飼育温度を調節することで、任意のライフステージでインスリンの働きを低下させ、病態モデルを簡便に誘導することが可能となり、糖尿病のメカニズム探索や治療研究に寄与することが期待できます。

研究成果は2022年12月9日、英国科学誌「Development」オンライン版に掲載されました。



1. 本件のポイント

- モデル生物キイロショウジョウバエにおいて、有用な糖尿病の遺伝モデルはなかった。
- インスリン受容体の細胞外領域に挿入された点変異体（1アミノ酸置換）を新たに同定した。
- 変異体は、飼育温度に依存してインスリンシグナルが低下し、代謝と成長の異常を示した。
- 変異体では、エネルギー代謝に加えて、アミノ酸や核酸など広範囲の代謝異常が観察された。
- 変異体は、高糖質食によりインスリン抵抗性が生じた野生型と、類似した代謝変化を誘導した。
- インスリン抵抗性や2型糖尿病などの遺伝子疾患モデルとしての利用や応用が期待される。

2. 本件の詳細

2-1. 背景

膵臓のベータ細胞から分泌されるインスリンは、血糖値を下げる働きを持つ唯一のホルモンです。インスリンの分泌や作用は、栄養状態に応じて厳密に調節されており、体の内部環境を一定に保つ恒常性維持に重要な役割を果たしています。体液中に分泌されたインスリンは、細胞膜に局在するインスリン受容体に結合し、細胞内にシグナルを伝え、糖の取り込みやエネルギー代謝^{※2}など、様々な生理機能の調節を行っています。よって、インスリンの機能破綻は、糖尿病の発症や、それに伴う合併症を引き起こします。

インスリンの遺伝子は進化的に保存されており、昆虫を含めた無脊椎動物にも存在します。遺伝学のモデル生物であるキイロショウジョウバエは、肥満や糖尿病などの代謝疾患モデル生物として、近年盛んに研究が進められています。実際に、慢性的に高糖質食を摂取したキイロショウジョウバエ個体では、体液中の糖濃度やインスリン濃度が上昇し、インスリン抵抗性が生じるなどの、糖尿病様の病態を呈することが知られています。しかしながら、無脊椎動物では、インスリンは血糖の調節に加えて、個体成長にも関与しているため、インスリンの機能不全は、重篤な成長障害や致死性を示します。よって、インスリン抵抗性や糖尿病様の病態を示す有用なキイロショウジョウバエの遺伝モデルは存在しませんでした。

2-2. 本研究の成果と学術的意義

今回、キイロショウジョウバエにおいて、インスリン受容体の902番目チロシンがシステインに置換する、点変異体を新たに同定しました。このアミノ酸は、インスリン受容体の細胞外領域にあり、生物種間で高度に保存された領域の中にあります。このチロシン残基は、インスリンとの結合に直接関わらないものの、受容体の蛋白質構造を維持する上で重要なアミノ酸と考えられます。

新たに同定したインスリン受容体遺伝子変異の表現型を詳細に解析したところ、低温の飼育条件下では、野生型と同様に発育成長できるものの、高温の飼育条件下では、温度に依存してインスリンに応答した細胞内シグナル伝達が減弱し、成長障害や代謝異常を示すことが明らかになりました。通常食を摂取している幼虫個体の代謝産物を網羅的に解析したところ、飼育温度に依存して、エネルギー源として使用されるグルコースやグルコースに由来する代謝産物の上昇が観察されました。特に、糖尿病による慢性合

併症に関わるポリオール経路の代謝産物（ソルビトール、フルクトース）が顕著に上昇しました。他にも、グルコースに転換されるアミノ酸（糖原生アミノ酸）や核酸の代謝産物など、広範囲な代謝産物に変化が観察されました。これらの代謝変化の多くは、慢性的に高糖質食を摂取して、インスリン抵抗性が生じた野生型のキロショウジョウバエでも観察されました。

さらに、変異体が有する特徴の一つである温度感受性の有用性を検証する目的で、雌親の生殖機能に着目しました。様々な生物種において、インスリンの作用は生殖に関わることが報告されています。低温で飼育した後、生殖活動を行う成虫になってから飼育温度を上げてインスリンの作用を減弱させると、野生型と比べて変異体では雌親の産卵数が減少しました。さらに、変異体では飼育温度の上昇に伴い、産卵された卵サイズが小さくなり、形態がいびつになることを明らかにしました。

これらの結果から、温度感受性遺伝子変異の特性を生かして、任意のライフステージで飼育温度を調節することで、インスリンの作用を低下させること、また回復させることが可能になり、個体レベルで簡便に糖尿病様の病態を制御できることを示しました。

興味深い点として、この点変異体は、ImpL2遺伝子を欠損する遺伝的背景に導入された、自然復帰突然変異体^{※3}として同定されました。ImpL2蛋白質は、体液中でインスリンに結合し、インスリンの機能を抑制する働きがあります。つまり、ImpL2を欠損する変異体では、インスリンシグナルが恒常的に上昇するものの、同時にインスリン受容体に変異が入ることで、インスリンシグナルの上昇を押しとどめていることを意味しています。実際に、ImpL2単独変異体よりも、ImpL2とインスリン受容体の二重変異体の方が、様々な栄養状態における生存と繁殖に有利であると考えられます。このように、生物集団内における突然変異と自然選択を扱う集団遺伝学の観点からも、本研究成果は重要な知見を与えるものと考えられます。

2-3. 社会的意義と今後の期待

今回新たに同定したキロショウジョウバエのインスリン受容体変異体は、インスリン抵抗性や2型糖尿病などの遺伝子疾患モデルとして利用と応用が期待されます。特に、キロショウジョウバエの持つ早いライフサイクルの特性を生かして、先天的な遺伝子異常と栄養状態などの生体外環境の組み合わせにより発症する疾病の理解に貢献できる可能性があります。

ヒトのインスリン受容体遺伝子の先天性異常症は、変異の部位により様々な臨床症状を示すことが知られています。今回報告するチロシン残基に相当するアミノ酸の、ヒトインスリン受容体遺伝子疾患や一塩基多形（SNP）は報告されていません。しかしながら、このアミノ酸を含む細胞外領域の点変異は、高度の高インスリン血症やインスリン抵抗症、子宮内発育遅延や成長遅延など重篤な症状を示す例が複数知られています。よって、本研究成果はインスリン受容体遺伝子の生理機能や変異により発症する病態を理解する上で、重要な知見をもたらすと期待されます。

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金基盤研究B「栄養環境の変化に対する適応戦略と成長・代謝制御機構の解析（研究代表者：西村隆史）」、同「発育時期に特異的なPI3K-

Aktシグナルを制御する分子機構の解析（研究代表者：西村隆史）」による支援を受けて、群馬大学および理化学研究所において行われました。

3. 関連リンク

群馬大学 生体調節研究所

<https://www.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所 個体代謝生理学分野

<https://sites.google.com/view/nishimura-lab/>

4. 論文詳細

・論文名：Isolation of a novel missense mutation in insulin receptor as a spontaneous revertant of ImpL2 mutation in *Drosophila*

・論文著者：坂西綱太¹、西村隆史^{1,2,*}

（1. 理化学研究所生命機能科学研究センター成長シグナル研究チーム（研究当時）、2. 群馬大学生体調節研究所個体代謝生理学分野、*：責任著者）

・Development誌（The Company of Biologists社：英国）

・公開日：2022年12月9日

・<https://journals.biologists.com/dev/article/doi/10.1242/dev.201248/285910/>

・doi: 10.1242/dev.201248

5. 用語説明

※¹ キイロショウジョウバエ

ハエ目ショウジョウバエ科の昆虫で、さまざまな研究分野でモデル生物として用いられている。体長2～3 mm前後の大きさで、飼育が容易であり、遺伝学的な解析に適する。

※² エネルギー代謝

栄養素であるグルコースなどの物質を酸化して生命活動に必要なエネルギー物質を合成し、また細胞内でエネルギーを利用することを、エネルギー代謝という。

※³ 自然復帰突然変異

機能を失った遺伝子の表現型を、野生型またはそれに近い状態まで復帰させる突然変異を、復帰突然変異という。その突然変異が、化学物質など遺伝情報に変化を引き起こす変異原を人為的に用いずに、自然に生じたもの自然復帰突然変異という。

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 個体代謝生理学分野 教授 西村 隆史

TEL : 027-220-8866

E-MAIL : t-nishimura@gunma-u.ac.jp

群馬大学 生体調節研究所 庶務係長 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 050-3495-0247

E-MAIL : ex-press@ml.riken.jp